

Perfil de utilización y toxicidad asociada a raltitrexed en monoterapia en pacientes con cáncer colorrectal

Rev. O.F.I.L. 2014, 24;4:257-265

Fecha de recepción: 27/07/2014 - Fecha de aceptación: 06/10/2014

RAMÍREZ ROIG C¹, VELASCO COSTA J², OLMOS JIMÉNEZ R³, MUÑOZ CONTRERAS MC¹, VICENTE SÁNCHEZ S¹,
DÍAZ-CARRASCO MS⁴

1 Licenciada/o en Farmacia. FIR. Farmacia Hospitalaria

2 Especialista en Farmacia Hospitalaria. Doctor en Farmacia

3 Especialista en Farmacia Hospitalaria

4 Doctora en Farmacia. FEA. Servicio de Farmacia

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España

Resumen

Introducción: La indicación más aceptada de raltitrexed es el cáncer colorrectal avanzado cuando existe contraindicación para fluoropirimidinas. El objetivo de este estudio fue valorar la utilización de raltitrexed en monoterapia en pacientes con cáncer colorrectal, en el ámbito de la práctica clínica asistencial, así como describir su toxicidad.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo, de los pacientes tratados con raltitrexed en monoterapia, entre enero de 2010 y diciembre de 2012, en un hospital de tercer nivel. Se registraron las siguientes variables: edad, sexo, peso, talla, superficie corporal, ECOG, función renal y reacciones adversas, según los Common Toxicity Criteria versión 3.0.

Resultados: Se incluyeron 27 pacientes (18 varones y 9 mujeres), con una mediana de edad de 68 años. Se utilizó en adyuvancia en 3 pacientes, donde el 5-FU estaba contraindicado; en 2ª línea en 2 pacientes ancianos y en el resto en 4º línea o posteriores tras progresión a diferentes esquemas; con un caso de contraindicación de 5-FU. Las toxicidades más relevantes de grado 3-4 fueron anemia, astenia y la toxicidad gastrointestinal, destacando la diarrea. Apareció trombocitosis en un 26% de los pacientes, efecto no descrito previamente.

Conclusiones: La indicación principal de raltitrexed ha sido la enfermedad en progresión a múltiples líneas de quimioterapia. El seguimiento del plan terapéutico según la ficha técnica ha sido pobre, debido fundamentalmente a las características clínicas de la población tratada. En el perfil de toxicidad destaca la anemia, astenia y toxicidad gastrointestinal, junto con la aparición de trombocitosis.

Palabras clave: Raltitrexed, toxicidad, cáncer colorrectal avanzado.

Correspondencia:

Cristina Ramírez Roig

c/ Maestro Ibarra nº 9 Esc 1 6º C

30010 Murcia

Correo electrónico: crisarar@hotmail.com

Use and toxicity profile associated with raltitrexed monotherapy in patients with colorectal cancer

Summary

Background: The most widely accepted indication of raltitrexed is advanced colorectal cancer in patients who can not tolerate fluoropyrimidines. The aim of this study was to evaluate the use of raltitrexed as a single agent in patients with colorectal cancer and to describe toxicity, in the field of healthcare clinical practice.

Methods: Observational and retrospective study that took place in a tertiary level hospital between January 2010 and December 2012. All patients treated with raltitrexed monotherapy were included and the variables recorded were: age, sex, weight, height, body surface area, ECOG, renal function and adverse reactions, according to the Common Toxicity Criteria version 3.0.

Results: 27 patients (18 males and 9 females) were included, with a median age of 68 years. In adjuvant was used in 3 patients because 5-FU was contraindicated; as 2nd line treatment in 2 elderly patients, and as 4th line or subsequent after progression to different schemes in the remaining patients (with the exception of a patient who could not tolerate 5-FU). The most relevant grade 3-4 adverse events were: anaemia, fatigue and gastrointestinal toxicity, highlighting diarrhoea. Thrombocytosis appeared in 26% of patients, not previously described.

Conclusions: The main indication of raltitrexed was disease progression to multiple lines of chemotherapy. Adherence to treatment has been poor, mainly due to the clinical characteristics of the treated population. The toxicity profile highlights the anaemia, fatigue, gastrointestinal toxicity and the appearance of thrombocytosis.

Key Words: Raltitrexed, toxicity, advanced colorectal cancer.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte por cáncer en ambos sexos en España, con una incidencia del 14,3%, tras el cáncer de pulmón¹. En el año 2012 la mortalidad por esta causa fue de 6.242 mujeres y 9.362 hombres, con una proporción 3,6/1 entre cánceres de colon y de recto². En el año 2006, en Europa, el cáncer colorrectal supuso el 12,9% de todos los cánceres y el 12,2% de todas las muertes por cáncer, con 412.900 nuevos casos y 217.400 muertes. La incidencia de metástasis al diagnóstico alcanza el 25% y casi el 50% de los pacientes desarrollarán metástasis en algún momento de la evolución³.

La tasa de supervivencia a 5 años es del 90,3% en pacientes con enfermedad regional y de solo el 12,5% cuando existen metástasis⁴. La evolución de los pacientes con CCR metastásico ha mejorado claramente en los últimos

años con una mediana de supervivencia de casi 24 meses³.

El tratamiento para aquellos pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) no operable es paliativo y consiste generalmente en quimioterapia sistémica⁵. La quimioterapia actual del cáncer colorrectal emplea principalmente combinaciones de fluoropirimidinas, irinotecan, oxaliplatino, bevacizumab y anti-EGF-R (cetuximab y panitumumab).

El raltitrexed (Tomudex®) está aprobado como monoterapia, a dosis de 3,0 mg/m² cada 3 semanas, para el tratamiento de cáncer colorrectal avanzado, en más de 20 países de todo el mundo, incluyendo España. Al igual que el 5-fluorouracilo (5-FU), el raltitrexed es un inhibidor de la timidilato sintasa. Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas diferentes del raltitrexed y el 5-FU llevan a distintas pautas posológicas así como distintos perfiles de tolerancia. El raltitrexed propor-

ción una inhibición prolongada de la timidilato sintasa debido a la rápida formación de poliglutamatos y su retención subsiguiente dentro de las células, posibilitando su administración en un esquema práctico de dosificación cada 3 semanas^{6,7}.

Los estudios comparativos⁷⁻⁹ entre raltitrexed y diferentes protocolos de administración de 5-FU asociado a ácido folínico (LV), no demostraron mejoras en la supervivencia global ni el tiempo libre de enfermedad; sin embargo, en el estudio de Maughan y col.⁸, con 905 pacientes, se asoció significativamente a una menor calidad de vida y una mayor toxicidad frente al tratamiento con 5-FU/LV. En EE.UU no está aprobado su uso debido a estos resultados.

Actualmente no se considera un fármaco de primera línea en ninguna de las principales guías internacionales de tratamiento del CCR^{3,10}, aunque sí puede ser una opción cuando hayan fallado otras alternativas o cuando esté contraindicado el uso de 5-FU, en base a su distinto perfil de toxicidad¹¹⁻¹⁵. En los estudios fase II y III^{16,17}, el raltitrexed mostró una incidencia significativamente superior en el aumento de las transaminasas, anemia y edema periférico; sin embargo, ha demostrado una incidencia inferior de leucopenia y mucositis, efectos adversos más asociados al uso de 5-FU/LV. No se ha asociado a eventos isquémicos miocárdicos, a diferencia de las fluoropirimidinas¹². Se consideran toxicidades limitantes de dosis la astenia, la toxicidad gastrointestinal, especialmente la diarrea, y la hematológica¹⁷. La toxicidad, a su vez, estará influenciada por la situación clínica del paciente, las líneas previas de tratamiento, la función renal y hepática, etc.

En este contexto de un fármaco cuyo papel no está totalmente establecido y con el que se ha descrito toxicidad significativa, se plantea el presente estudio, que tiene como objetivos:

1.- Describir las situaciones clínicas en las que se utiliza el fármaco y compararlas con las recomendaciones internacionales.

2.- Valorar la intensidad de dosis que reciben los pacientes en las condiciones de uso habituales.

3.- Describir la toxicidad asociada a raltitrexed en monoterapia en pacientes con cáncer colorrectal, en el ámbito de la práctica clínica asistencial.

Métodos

Estudio observacional, retrospectivo, realizado en un hospital de tercer nivel. Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal que iniciaron tratamiento con raltitrexed en monoterapia, durante un período de tres años, comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2012.

Los datos para el seguimiento de los pacientes se obtuvieron del programa Farhos Oncología® y de las historias clínicas.

Se registraron las siguientes variables:

- Relativas a los pacientes: edad, sexo, peso, talla, superficie corporal, estadio funcional según la escala ECOG¹⁸, y función renal.
- Relativas al tratamiento: líneas previas de tratamiento, el motivo de la prescripción y la adecuación de la dosis inicial a la ficha técnica.
- Relativas a la toxicidad del tratamiento: reacciones adversas experimentadas durante el tratamiento, para cada ciclo, expresando su gravedad según los Common Toxicity Criteria versión 3.0¹⁹. Se especificó cuáles de ellas provocaron o se asociaron a retrasos en la administración del ciclo de tratamiento, reducción de dosis del fármaco y/o suspensión definitiva del tratamiento.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 27 pacientes de los cuales 18 eran varones y 9 mujeres, con edades comprendidas entre 41 y 89 años y una mediana de edad de 68 años. El aclaramiento de creatinina (ClCr) al inicio del tratamiento presentó una mediana de 78,5 (38-154,4) ml/min. Las características de los pacientes quedan reflejadas en la tabla 1. El número de pacientes tratados, desglosado por años, fue de 8 pacientes durante el año 2010, 17 durante el 2011 y 2 pacientes durante el año 2012.

La mediana de líneas previas administradas por paciente fue de 3, con un intervalo de 0 a 6.

En adyuvancia se utilizó en 3 pacientes, siendo en dos de ellos el motivo de la prescripción cardiopatía isquémica de base que contraindicaba la utilización de 5-FU o capecitabina y, en otro, por aparición de toxicidad previa con oxaliplatino asociado a capecitabina, en forma de toxicidad gastrointestinal grado 3, que requirió ingreso tras el 3º ciclo.

No se utilizó en ningún paciente como 1ª línea de enfermedad metastásica.

En 2 pacientes de edad avanzada (>80 años) se utilizó en segunda línea tras progresión a capecitabina en monoterapia.

En tercera línea se prescribió en 3 pacientes, en dos tras progresión a una línea con oxaliplatino y otra con irinotecan, asociados a fluoropirimidinas; un paciente presentaba ECOG 2 y otro neurotoxicidad por oxaliplatino. El tercer paciente no había recibido oxaliplatino previamente y no se dispone de datos que confirmen una posible contraindicación.

En 4º línea se utilizó en 13 pacientes, tras progresión a diferentes esquemas que incluyeron oxaliplatino, irinotecan, fluoropirimidinas, bevacizumab (5 pacientes), cetuximab (4 pacientes) e incluso mitomicina C en 2 pacientes. Sólo en uno de los casos la prescripción de raltitrexed se debió a cardiopatía isquémica.

En 3 pacientes se utilizó en 5º línea y en 3, en 6º línea, por progresión de la enfermedad.

Durante el período de estudio, los 27 pacientes recibieron un total de 80 ciclos. Cada paciente recibió de 1 a 6 ciclos con una mediana de 2 ciclos por paciente. Como queda reflejado en la tabla 1, la mediana de ciclos administrados fue menor a medida que la línea de tratamiento era más avanzada.

En un 66,7% (18/27) de los pacientes la dosis inicial prescrita fue de 3 mg/m², de acuerdo con la de ficha técnica, pero en un 33,3% (9/27) se prescribieron dosis reducidas, desde el inicio, especialmente en los pacientes con enfermedad más avanzada que habían recibido múltiples líneas previas (Tabla 1). La causa principal fue la presencia de toxicidad debida a los tratamientos previos, astenia que pudo estar originada por la quimioterapia previa o por la propia evolución de la enfermedad, ECOG 3 en dos pacientes y, en un caso, ictericia con una bilirrubina total en suero de 8,3 mg/dl, siendo la reducción inicial del 50%. En adyuvancia la dosis inicial se redujo en un paciente por amputación de extremidades inferiores. Un 37% (10/27) de los pacientes presentó aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min al inicio del tratamiento, estando indicada la reducción de dosis según la recomendación de ficha técnica; solo en un 40% (4/10) de los casos se dosificó de acuerdo a esta recomendación.

La intensidad de dosis del 100% solo se mantuvo en los ciclos administrados a 12 de los 27 pacientes, con una mediana de 2 ciclos. En 8 pacientes la intensidad de dosis fue superior al 80% y en 6 estuvo comprendida entre el 50 y el 80%; sólo 1 paciente recibió menos del 50% de la dosis total debido a la toxicidad con las líneas previas.

En la tabla 2 se reflejan los episodios de toxicidad que se documentaron durante el seguimiento de los pacientes.

La incidencia de las principales toxicidades en los pacientes se recoge en la tabla 3, que expresa el porcentaje de pacientes que desarrolló el efecto adverso, sólo en el mayor grado alcanzado durante todo el tratamiento.

En los 6 pacientes con ClCr inferior a 60 ml/min, a los que no se les aplicó la reducción inicial de dosis, se documentaron incidencias superiores: anemia 33,3% grado 2, linfopenia 16,6% grado 2, astenia-hiporexia 50% grado 2, náuseas 33,3% grado 2 y aumento de las transaminasas 33,3% grado 2 y 33,3% de grado 1; leucopenia 16,6% grado 1, trombopenia 33,3% grado 1 y diarrea 16,6% grado 1.

En 4 ciclos de los 80 (5%) se realizaron reducciones de dosis asociadas a toxicidad grado 2: diarrea, astenia-hiporexia, aumento de las transaminasas y 1 caso por empeoramiento del estado general. En 8 casos (10%) hubo retrasos en el tratamiento, con un promedio de 12,3 días retrasados. Las causas fueron: 1 caso por hiporexia grado 3, 1 por astenia grado 2, 2 por anemia grado 4 y 4 casos sin justificar.

Las reacciones adversas originaron suspensiones de tratamiento en 6 pacientes: en 2 pacientes por astenia grado 2 persistente, en 1 astenia grado 3, en 2 hiporexia grado 2 y en 1 paciente diarrea grado 3. Otras causas que llevaron a la suspensión del fármaco fueron: 2 pacientes por empeoramiento del ECOG, 4 por progresión de la enfermedad, 7 por éxitus, y 7 casos sin documentar.

En un 25,9% de los pacientes (7/27) que inició el tratamiento con valores normales de plaquetas se observó un incremento de éstos por encima de 350 x 10⁹ células/L. Efecto no descrito previamente en la literatura. En la figura 1 se muestra el gráfico de dispersión de las determinaciones de plaquetas de los pacientes en cada ciclo administrado.

Tabla 1
Características de los pacientes

Quimioterapia	Adyuvancia	2º Línea	3º Línea	≥4º Línea
Nº pacientes	3	2	3	19
Edad# (años)	73 (72-78)	(80-86)	69 (59-82)	(41-82)
Sexo H-M	3 - 0	1 - 1	0 - 3	14 - 5
ECOG	1 (1-2)	(2-3)	2 (1-2)	2 (1-3)
Nº Ciclos#	6 (2*-6)	4,5 (4-5)	2 (1-2)	2 (1-6)
Dosis inicial#	2,7 (2,5-3)	3	3 (2,5-3)	3 (1,5-3)
ClCr# (ml/min)	75,7 (60,1-76,5)	98,9 (75,7-122,2)	53,6 (32,9-122,2)	98,7 (38-154,4)

*2 ciclos con raltitrexed tras tres ciclos con oxaliplatino y capecitabina; #Expresados en mediana (rango).

Discusión

El predominio de varones incluidos en el estudio está en concordancia con la mayor incidencia y prevalencia de CCR descrito en este sexo². La incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal aumenta con la edad. En general, el 90% de los casos nuevos, y el 94% de las muertes ocurren en personas de 50 años o más. La tasa de incidencia es un 15% mayor en las personas de 50 años respecto a personas de edades comprendidas entre 20 y 49 años²⁰. La edad de los pacientes incluidos en el estudio, con una mediana de 68 años se ajusta a las estadísticas.

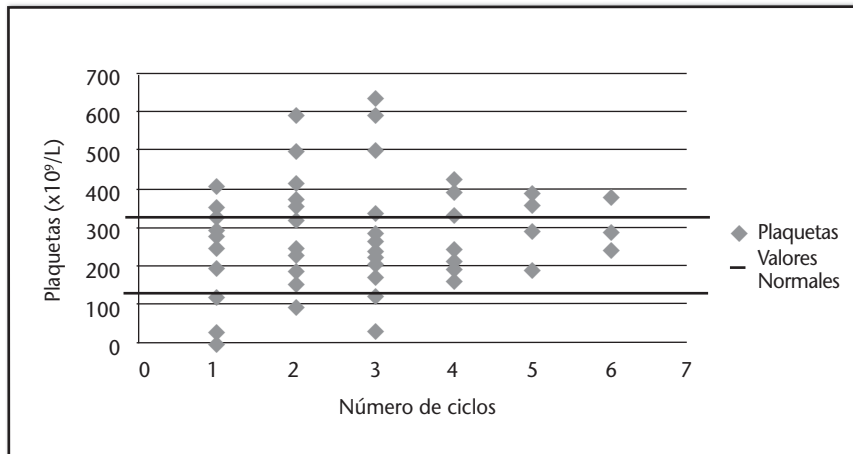
Respecto a las situaciones clínicas en las que se han utilizado el fármaco en los pacientes estudiados, podemos destacar que en los 3 pacientes en adyuvancia se ha justificado el empleo de raltitrexed debido a que estaba contraindicado el uso de 5-FU, en base a su distinto perfil de toxicidad, si bien es un uso no recogido en la ficha técnica ni en las recomendaciones de las guías de práctica clínica^{3,10}.

En segunda línea, la opción estándar es una combinación de fluoropirimidina con oxaliplatino o irinotecan^{3,5}, en función del tratamiento previo. Los 2 pacientes del presente estudio que recibieron el fármaco en monoterapia no eran candidatos a terapias de combinación, por tratarse de enfermos frágiles de edad avanzada, que habían recibido capecitabina en monoterapia como primera línea. Su uso se sustenta en los resultados de dos estudios Fase II en pacien-

tes ancianos, en primera línea, en los cuales se obtuvieron tasas de respuesta del 24-29% con mejoría clínica de los síntomas en un 38% de los casos y con un perfil de toxicidad aceptable, destacando principalmente la toxicidad gastrointestinal y elevación de las transaminasas^{21,22}. En el estudio de Mel y col. la mediana de supervivencia global fue de 9,5 meses.

En la cohorte de pacientes se prescribió raltitrexed principalmente en pacientes que progresaron a diferentes esquemas estándar que incluían fluoropirimidinas, oxaliplatino, irinotecan, bevacizumab y/o cetuximab; situación en la que existen pocas alternativas terapéuticas. Este uso, sin embargo, no se adecua a las recomendaciones de las principales guías internacionales^{3,10}. El raltitrexed no mejoró la supervivencia global ni el tiempo libre de enfermedad en varios estudios donde se comparó con diferentes protocolos de administración de 5-FU/LV, en primera línea de enfermedad metastásica⁷⁻⁹. Al menos en uno de los estudios se asoció significativamente a una menor calidad de vida y una mayor toxicidad frente al tratamiento con 5-FU/LV⁸, por lo que no se considera un fármaco de primera elección. Tampoco existen ensayos clínicos controlados que hayan demostrado su utilidad en este contexto de enfermedad en progresión a múltiples líneas; Tsavaris y col., publicaron su experiencia con 20 pacientes politratados obteniendo solamente un 15% de beneficio clínico²⁵. Por tanto, este uso solo

Figura 1
Determinación de los valores de plaquetas de los pacientes en cada ciclo administrado



se comprende en el escenario clínico de pacientes sin otras opciones terapéuticas, con ECOG conservado y que demanden activamente tratamiento. Sólo en un paciente se ha justificado su uso, de acuerdo a las guías clínicas, por presentar cardiopatía isquémica.

El seguimiento del plan terapéutico ha sido pobre, con un bajo cumplimiento de la intensidad de dosis teórica, elevado porcentaje de suspensiones de tratamiento, retrasos y reducciones de dosis. Este hecho se justifica principalmente por el tipo de población tratada: pacientes que han recibido múltiples líneas, con situación clínica complicada por su ECOG, otras patologías de base, como la cardiopatía isquémica, o la insuficiencia hepática o bien de edad avanzada. De hecho, cabe señalar que 6 pacientes fallecieron de forma temprana. Todo ello invita a la reflexión sobre el uso de quimioterapia en situaciones donde probablemente estaría indicado el tratamiento meramente de soporte²³.

En cuanto al perfil de toxicidad de cualquier grado, destaca la astenia (pacientes muy pretratados), la anemia, la transaminitis y la toxicidad gastrointestinal; mientras que la toxicidad de grado 3-4 predominante ha sido: anemia, astenia y toxicidad gastrointestinal, destacando la diarrea.

Según la ficha técnica del producto²⁶, la toxicidad gastro-intestinal es la más descrita, siendo los efectos adversos más frecuentes: náuseas (57%), vómitos (35%), diarrea (36%) y

anorexia (26%). En la cohorte de pacientes estudiados estas toxicidades se mostraron en porcentajes bastante menores. Esta diferencia puede deberse principalmente a dos factores: la población tratada en el presente estudio, en general, es una población frágil o muy pretratada, en la cual no se ha forzado la administración del fármaco, con reducciones importantes de dosis y una mediana baja de ciclos administrados (como puede observarse en la tabla 1); el

segundo factor, no desdeñable, es que al tratarse de un estudio retrospectivo, las historias clínicas pueden infra registrar los efectos adversos esperables, de grado leve.

Otros autores, como Maughan *et al.*⁸ y Cunningham *et al.*¹⁷, también describen incidencias elevadas de astenia y toxicidad gastrointestinal (náuseas, vómitos y diarrea) aunque encuentran mayor incidencia de otros efectos como leucopenia, trombocitopenia y aumento de las transaminasas.

Respecto a la toxicidad hematológica, a diferencia de los resultados en los diferentes estudios donde la incidencia de leucopenia es mayor que la de anemia y trombocitopenia^{8,9,17,24} en nuestra población de estudio ha sido la anemia el efecto adverso más relevante (superior al 16% descrito en la ficha técnica del producto)²⁶. Si bien el contexto clínico en estos estudios fue distinto, al tratarse de primera línea de tratamiento y con una mediana superior de ciclos administrados en relación al presente estudio. También hay que destacar los pacientes que iniciaron el tratamiento con valores normales de plaquetas donde se observó trombocitosis con valores por encima de 350 x 10⁹ cél/L. Este efecto no está descrito en los estudios previos por lo que sería interesante realizar seguimiento prospectivo de los pacientes en tratamiento con raltitrexed, para confirmar el hallazgo y estudiar posibles causas asociadas. Tampoco se observó ningún caso de neutropenia, como se describe en algunos estudios⁷⁻⁹.

Tabla 2
Episodios de toxicidad documentados durante el período de estudio

Reacción adversa	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Número total/ % respecto al total de ciclos
Anemia	12	2		2	16/20
Trombopenia	2				2/2,5
Leucopenia	1				1/1,2
Linfopenia	1	1			2/2,5
↑ GOT	8	5			13/16,2
↑ GPT	10	5			15/18,7
↑ Cr	18				18/22,5
Astenia	7	8	2		17/21,2
Hiporexia		3			3/3,7
Nauseas		5	1		6/7,5
Vómitos			1		1/1,2
Diarrea	1	2	4		7/8,75

Tabla 3
Porcentaje de pacientes que desarrolló toxicidad en función del mayor grado presentado durante el tratamiento

Reacción adversa	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	% total (% descritos en estudios clínicos)
Anemia	26	7,4		7,4	33,3 (16%)
Trombopenia	7,4				7,4 (5%)
Leucopenia	3,7				3,7
Linfopenia	3,7	3,7			7,4
↑ GOT	14,8	7,4			22,2
↑ GPT	14,8	14,8			29,6
↑ Cr	25,9				25,9
Astenia	14,8	14,8	7,4		37
Hiporexia		11,1			11,1
Nauseas		18,5	3,7		22,2 (57%)
Vómitos			3,7		3,7 (35%)
Diarrea	3,7	7,4	11,1		22,2 (36%)

Un aspecto destacable ha sido el insuficiente seguimiento de las recomendaciones de ajuste de dosis en función del CICr, que ha podido condicionar algunas de las toxicidades observadas, aumentando la incidencia principalmente de anemia, hiporexia y transaminitis.

Las principales limitaciones del estudio radican en su carácter retrospectivo, con los problemas de posible pérdida de información que de ello se derivan y el bajo número de sujetos tratados con el fármaco. No obstante aporta información que puede ser útil para establecer estrategias de utilización del fármaco de forma multidisciplinar y permite llegar a las siguientes conclusiones:

1.- La indicación principal de raltitrexed en el ámbito del estudio ha sido la enfermedad en progresión a múltiples líneas de quimioterapia, no ajustándose a las recomendaciones de las principales guías internacionales.

2.- El seguimiento del plan terapéutico ha sido pobre, debido fundamentalmente a las características clínicas de la población tratada.

3.- En el perfil de toxicidad destaca la anemia, astenia y toxicidad gastrointestinal, junto con la aparición de trombocitosis no descrita previamente.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

1. International Agency for Research on Cancer. WHO. [Internet] (Cancer Incidence in Five Continents, IARC. GLOBOCAN 2012. [consultada 24 septiembre 2014]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
2. Instituto Nacional de Estadística. [Internet]. Madrid: INE. INEbase, Salud, Defunciones por causa de muerte 2012. [consultada 7 julio 2014]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p417/a2012/&file=pcaxis>.
3. Nordlinger B, Van Cutsem E, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: V93-97.
4. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL et al. Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2014. *Ca Cancer J Clin* 2014;00:00-00.
5. Clark JW, Grothey A. Systemic chemotherapy for metastatic colorectal cancer: Completed clinical trials [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2014 [consultada 7 julio 2014]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
6. Gunasekara NS, Faulds D. Raltitrexed. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of advanced colorectal cancer. *Drugs* 1998 Mar;55(3):423-35.
7. Cunningham D, Zalcborg JR, Rath U, Olver I, Van Cutse E, Svensson C, et al. Tomudex (ZD1694): results of a randomised trial in advanced colorectal cancer demonstrate efficacy and reduced mucositis and leucopenia. The 'Tomudex' Colorectal Cancer Study Group. *Eur J Cancer* 1995 Nov;31A(12):1945-54.
8. Maughan TS, James RD, Kerr DJ, Ledermann JA, McArdle C, Seymour MT, et al. Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: A multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; May 4; 359(9317): 1555-63.
9. Cocconi G, Cunningham D, Van Cutsem E, Francois E, Gustavsson B, van Hazel G, et al. Open, randomized, multicenter trial of raltitrexed versus fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. *Tomudex Colorectal Cancer Study Group. J Clin Oncol* 1998 Sep;16(9):2943-52.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). [Internet]. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon/Rectal Cancer. [consultada 7 julio 2014]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site.
11. Zalcborg J. Overview of the tolerability of 'Tomudex' (raltitrexed): collective clinical experience in advanced colorectal cancer. *Anticancer Drugs* 1997 Aug;8 Suppl 2:S17-22.
12. Köhne CH, Thuss-Patience P, Friedrich M, Daniel PT, Kretschmar A, Benter T et al. Raltitrexed (Tomudex): an alternative drug for patients with colorectal cancer and 5-fluorouracil associated cardiotoxicity. *Br J Cancer* 1998 Mar;77(6):973-7.

13. Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M, Koufos C. Raltitrexed (Tomudex) administration in patients with relapsed metastatic colorectal cancer after weekly irinotecan/5-Fluorouracil/Leucovorin chemotherapy. *BMC Cancer* 2002;2:2. Epub 2002 Jan 30.
14. BC Cancer Agency [Internet]. BCCA Cancer Drug Manual[®] 2001. 1 de junio de 2013. [consultada 7 julio 2014]. Disponible en: <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexPro/Raltitrexed.htm>.
15. Clarke SJ, Hanwell J, de Boer M et al. Phase I trial of ZD1694, a new folate-based thymidylate synthase inhibitor, in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 1996;14,1495-1503.
16. Zalcborg J. Overview of the tolerability of 'Tomudex' (raltitrexed): collective clinical experience in advanced colorectal cancer. *Anticancer Drugs* 1997 Aug;8 Suppl 2:S17-22.
17. Cunningham D, Zalcborg J, Maroun J, James R, Clarkee S, Maughan TS et al. Eficacia, tolerancia y manejo de monoterapia con raltitrexed (TomudexTM) en pacientes con cáncer colorrectal avanzado: una revisión de ensayos fase II/III. *Eur J Cancer (Ed. Española)* 2002;2:97-105.
18. Eastern Cooperative, Oncology Group. [Internet]. ECOG Performance Status. [actualizado 18 de marzo de 2011; consultada 7 julio 2014]. Disponible en: http://www.ecog.org/general/perf_stat.html.
19. National Cancer Institute. Common Toxicity Criteria versión 3.0. [Internet]. 9 de agosto de 2006 [consultada 7 julio 2014]. Disponible en: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.
20. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2011-2013*. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2014. [Internet]. [consultada 7 julio 2014]. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-028323.pdf>.
21. Facchini T, Genet D, Berdah JF, Nouyrigat P, Dutin JP, Laplaige P, Haguenaer D. Raltitrexed ('Tomudex') has a manageable toxicity profile in elderly patients with metastatic colorectal cancer: final analysis of a multicentre study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999, 18, 299a (abstr 1148).
22. Mel J, Feliu J, Camps C, Escudero P, Aparicio J, Menendez D, et al. 'Tomudex' (raltitrexed) in elderly patients with advanced colorectal cancer (ACC): an effective palliative treatment. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000, 19, 257a (abstr 1000).
23. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, Abernethy AP, Balboni TA, Basch ET et al. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: The Integration of Palliative Care into Standard Oncology Care. *J Clin Oncol* 2012; Mar 10;30(8): 880-7.
24. Pazdur R, Vincent M. Raltitrexed (Tomudex[®]) versus 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU+LV) in patients with advanced colorectal cancer (ACC): results of a randomized, multicenter, North American trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997, 16 (abstr 801).
25. Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M, Kontos A, Fotia M, Angelopoulou A et al. Raltitrexed (tomudex) administration in patients failing multiple prior chemotherapy regimens in advanced colorectal cancer: a pilot study. *Invest New Drugs*. 2002 Feb;20(1):133-6.
26. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitario [Internet]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Tomudex[®] Ficha técnica [consultada 24 septiembre 2014]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61452/FT_61452.pdf.